Fixe :UV3

TRAITEMENT DES TROUBLES BIPOLAIRES

- Rappels sur les troubles bipolaires (cf. Cours Mr Lapaquellerie).
- 2 types :
  - Unipolaires : dépressions
  - Bipolaires :
    - BP1 (ancienne psychose maniaquo dépressive), BP2, BP3 et trouble cyclothymique.
- Médicaments spécifiques à chaque phases :
  - Phase maniaque : médicaments réduisant l'activité mentale.
  - Hypomanie : médicament normalisant l'activité mentale
  - Dépression : médicaments augmentant l'activité mentale.

- Médicaments baissant l'activité mentale : les antipsychotiques : Zyprexa (Olanzapine), Risperdal (Rispéridone), Abilify : aripiprazole (+ neuroleptiques).
- Médicaments augmentant l'activité mentale : les antidépresseurs ou mieux = la lamotrigine ou Lamictal.
- Médicaments normalisant l'activité mentale : les normothymiques ou thymorégulateurs : sels de lithium et les anticonvulsivants (Tegretol carbamazepine ; Valproates : depakote et dépakine : acide valproïque et valproate de sodium, Depamide : valpromide).

I/- Les sels de lithium.

1/- **mode d'action** :

Encore mal connu : il agit au niveau intracellulaire.

- Action sur les mouvements des électrolytes : de part et d'autre de la membrane neuronale (sodium, calcium : il baisse le Ca^{2+} intracellulaire => toxicité cardiovasculaire = hypotension, arrêt cardiaque).
- Action de régulation sur l'action de certains neuromédiateurs
  - Action sur l'expression des gènes dans la cellule.

2/- Indications (AMM) :

- Traitement curatif et préventif dans la maladie bipolaire.

3 /- Pharmacocinétique :

- Par voie orale : bonne résorption et diffusion dans tout l'organisme en quelques minutes.

- ½ vie d'élimination : 24h (taux sanguins stables en 5 à 7 jours) mais délai d'action 2 à 4 semaines.
- Non métabolisé.
- Traverse les barrières
  - Hémato-méningée
  - Placentaire : action tératogène
- Elimination par voie urinaire : en compétition avec l'ion Na + (une élimination augmentée du Na implique une réabsorption augmentée du lithium).

4/- Conduite et surveillance du traitement :

- Instauration du traitement :
  - Bilan initial : clinique (poids et TA), rénal, cardiaque (ECG après 50 ans), thyroïdien, glycémie, hépatique, hématologique, neurologique, test de grossesse.
  - Posologie fonction :
    - De la lithiémie plasmatique : 0,5 à 0,8 meq/L (forme simple) ou 0,8 à 1,2 meq/L (forme LP)
    - Du dosage intra érythrocytaire : < ou = lithiémie /2
- Période d'équilibre :
  - Surveillances :
    - Lithiémie : 6 à 7 jours après le début du traitement, puis 1 fois/semaine pendant 1 mois puis tous les 2 à 6 mois.
    - Médicaments ou évènements pouvant augmenter la toxicité du lithium (stress, infection, médicaments en automédication type AINS).
    - Bilan annuel (idem initial).
  - Mode d'emploi :
    - Traitement à poursuivre plusieurs mois voire années
    - Prise pendant les repas (prise unique le soir si possible)
    - En cas de résistance on peut associer un autre normothymique : APA ou Valproate, Tegretol en 2ème intention.
    - Si dépression, lamotrigine (éruptions cutanées pouvant induire un syndrome de Lyell => posologies très doucement croissantes) ou anti dépresseur (virage maniaque de l'humeur : moins risqué avec ISRS)
    - Arrêt progressive conseillé (en 1 à 2 mois voire plus).

5/- Effets indésirables :

- Troubles digestifs : nausées, brûlures épigastriques, diarrhées
- Syndrome polyuro-polydypsique : action diurétique => boire bcp
- Prise pondérale (inconstante)
- Tremblement digital fin
- Autres : hypothyroïdie, ralentissement intellectuel, troubles sexuels, troubles cardiovasculaires, hypotonie musculaire, manifestations cutanées (acnées), vertiges, hyper leucocytoses.

6/- Contre Indications et précautions d'emploi.

- Contre indications : hypersensibilité et allaitement ?
- Contre indications relatives
  - Insuffisance rénale
  - Déplétion sodée : régime désodé, médicaments augmentant les taux de Li : IEC, diurétiques…
  - Grossesse
  - Médicaments associés
- Surdosage :
  - 1er signes : nausées, tremblements, soif, troubles de l'équilibre
  - Signes cardiovasculaires (troubles de la conduction cardiaque)
  - Signes neurologiques ; troubles de la vigilance, hyperréfléxie, coma vigile, syndrome cérébelleux
  - Arrêt immédiat du traitement :
  - Contrôle de la lithiémie
  - Augmentation de l'excrétion du Li.

II/- Les Normothymiques, Anticonvulsivants.

Valproates (dépamide, dépakote, dépakine) et Tégretol (carbamazepine) et Tileptal.

1/- Mode d'action

Partiellement élucidé : probablement voisin de celui du lithium.

- Effets stabilisateurs de membrane (échanges Na/K et Ca).
- Effet sur mécanismes biochimiques (sérotonine et GABA)
  - Action Intracellulaire => expression des gènes.

2/- Indications :

Trouble bipolaire chez les patients :

- Ne pouvant pas être traités par le Lithium :
  - Résistant aux sels de lithium
  - Présentant une contre indication relative ou absolue aux sels de Lithium
  - Souffrant d'effets indésirables importants avec le Lithium
- Susceptibles d'être de bons répondeurs à ces antiépileptiques (TB autres que la BP1) = recours en première intention.

En curatif (et en préventif pour le Tegretol).

3/- Pharmacocinétique :

- Bien résorbés par voie orale.
- ½ vie d'élimination : environs 24h (taux sanguins stables 5 à 7 jours pour Valproates, 10 à 15 jours pour le Tegretol qui induit sa propre métabolisation = se « mange » lui-même) mais délais d'action : 2 à 4 semaines.
- Traversent les barrières hématoméningée et placentaire avec action tératogène.
- Métabolisés (métabolites actifs) + action sur les enzymes hépatiques : valproates = inhibiteurs enzymatiques

        - Attention aux associations médicamenteuses !!!
    - Ex : TEGRETOL
        - Efficacité des oestroprogestatifs, des progestatifs contraceptifs (éviter les mini pilules), AVK, …
        - A l'inverse les ISRS, le Dépamide, …inhibent son métabolisme hépatique.

4/- Conduite et surveillance du traitement :

- A l'instauration :
    - Examen clinique, bilan hépatique, hématologique, test de grossesse.
- Entretien :

  DEPAMIDE, DEPAKOTE :
    - Dosage plasmatique
    - Fonction hépatique et NFS (tous les 15 jours les 3 premier mois, puis trimestriel).

  TEGRETOL :
    - Tégrétolémie
    - Fonction hépatique et NFS (tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis trimestrielle)
    - Médicaments associés.
- En cas de résistance, on peut associer un autre normothymique : Li, valproate/CBZ, Lamotrigine.
- Traitement à poursuivre plusieurs mois voire années.
- Arrêt progressif conseillé.

5/- Effets indésirables :

- Mineurs :
    - Troubles neurologiques : somnolence, vertiges, confusions
    - Troubles digestifs : nausées, constipation, diarrhées
    - Divers : éruptions cutanées, sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation visuelle (diplopie), prise de poids.
- Désordres électrolytiques : hyponatrémie (Tegretol)(augmentation de l'hormone antidiurétique), …
- Atteintes hématologiques :
    - Anémie
    - Leucopénie => neutropénie => agranulocytose pour le Tégrétol surtout
    - Thrombopénie pour valproates surtout
    - Diminution des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants et du fibrinogène => augmentation du temps de saignement
- Atteintes hépatiques : sévères et même mortelles avec VALPROATES.

6/- Contre Indications et précautions d'emploi.

- Hypersensibilité
- Contre indications relatives :
    - Grossesse et allaitement

- Affections rénales, hépatiques, cardiaques.

III/ Les antipsychotiques :

On peut utiliser en parallèle des antipsychotiques ou APA.

- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et prévention des récidives (OLANZAPINE)
- Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévère (RISPERIDONE).

IV/- Synthèse :

La prise en charge du patient bipolaire c'est :

- Une bonne hygiène de vie (prise en charge des addictions)
- Une bonne information du patient et de l'entourage sur la maladie (prise en compte du désir de grossesse)
- Un bon traitement instauré par le psychiatre : médicaments (+ surveillance pour éviter l'apparition des effets indésirables)
- Psychothérapie
- Cf. Guide HAS juin 2009 troubles bipolaires.